

依頼総説

免疫介在性ニューロパチーの新規治療展望

桑原 基*

近畿大学医学部脳神経内科

要旨：免疫介在性ニューロパチーでは副腎皮質ステロイド、血漿浄化療法、経静脈的免疫グロブリン療法が長らく治療の中心となっている。しかしながら、これらの治療においても治療抵抗例が一定数存在し、さらに myelin associated glycoprotein (MAG) 抗体関連ニューロパチーは未だ有効な治療が確立していない。近年、病態機序に直接関わる分子を標的とした新規治療の開発がすすんでいる。免疫性神経疾患において新規治療薬の臨床での使用が可能となりつつあり、免疫性介在性ニューロパチーでもこれらの分子標的薬を用いた複数の臨床試験が進行中である。本総説では、免疫介在性ニューロパチーにおける治療の現状と新規治療の今後の展望について概説する。

Key words：新規治療, ギラン・バレー症候群, 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー, MAG 抗体関連ニューロパチー

はじめに

発症に自己免疫機序が関わるニューロパチー（免疫介在性ニューロパチー）として、ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome, 以下 GBS と略記）、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 以下 CIDP と略記）、多巣性運動ニューロパチー（multifocal motor neuropathy, 以下 MMN と略記）、myelin associated glycoprotein (MAG) 抗体関連ニューロパチーが挙げられる。これらの免疫介在性ニューロパチーの治療として、古くから副腎皮質ステロイド、血漿浄化療法（plasmapheresis, 以下 PP と略記）、経静脈的免疫グロブリン療法（intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記）などの免疫療法の有効性がランダム化比較試験（randomized controlled trial, 以下 RCT と略記）によって検証されてきた。各疾患によって免疫療法の有効性は異なっているが、現在もこれらが免疫介在性ニューロパチーの治療の中心となる。

一方、近年では免疫性神経疾患の領域において発症機序に関わる分子を直接標的とした治療薬の開発がすすんでいる。中枢性疾患である多発性硬化症や視神経脊髄炎や、神経筋接合部疾患の重症筋無力症では分子標的薬が本邦で既に使用可能となっており、現状ではこれらの疾患と比べて免疫介在性ニューロパチーは治療開発に遅れをとっている。しかしながら、免疫介在性ニューロパチーにおいても新たな治療薬の登場が期待されており、現在は複数の RCT が進行している。本稿では、免疫介在性ニューロパチーにおける新規治療開発の現状と展望について概説をする。

ギラン・バレー症候群

GBS は急速進行性の四肢麻痺を主徴とする代表的な免疫介在性ニューロパチーであり、その発症機序としては先行感染によって産生されたガングリオシド抗体が末梢神経に局在するガングリオシドに結合することでニューロパチーが惹起される¹⁾。GBS の治療は 1980 年代に PP の有効性が示され、その後 1990 年代には PP との比較によって IVIg の有効性が確認されている²⁾³⁾。一方で、単独の副腎皮質ステロイドによる治療は無効である。GBS の経過は単相性であるため発症後 4 週間以内に症状は極期となって以降は自然に回復していく。PP および IVIg によって大部分の GBS 患者は改善を得られるが、診断後 1 年以内の死亡率は 4.4% であり、発症後 1 年以降も 16% の患者は独歩歩行ができず、GBS に罹患することによって 38% の患者は職業の変更を必要とする⁴⁾。世界的な多施設前向きコホート研究（International GBS outcome study: IGOS）では、独歩不能の GBS 患者（GBS disability score 3 以上）に対していずれかの免疫療法による初回治療を行なった場合、4 週時点で GBS disability score の改善がみられたのは 68% であった⁵⁾。初回治療として簡便性の点から IVIg が選択されることが多いが、効果が乏しい場合に追加治療をどうするかが問題となる。

オランダの 59 施設において IVIg の反復投与の有効性を検証した RCT（second intravenous immunoglobulin dose trial: SID-GBS）の結果が報告されている⁶⁾。全例に対して IVIg による治療を開始した後、1 週間の時点で予後予測スコアの modified Erasmus GBS Outcome Scale（0~12）で 6 点以上の予後不良が見込まれる患者を 1:1 に割り付けして 2 回目の IVIg（SID）またはプラセボの投与が行われた。49 例の SID 群と 44 例のプ



Table 1 Recent and future clinical trials in Guillain-Barré syndrome.

Treatments	Targets	ClinicalTrials.gov Identifier	Recruitment Status
Second IVIg	N.A	N.A	Completed
Eculizumab (JET-GBS)	C5	NCT02493725	Completed
Eculizumab	C5	NCT04752566	Completed
Crovalimab	C5	NCT05494619	Withdrawn
ANX005	C1q	NCT04701164	Recruiting
Imlifidase (IdeS)	IgG	NCT03943589	Active, not recruiting
Efgartigimod	FcRn	NCT05701189	Not yet recruiting

IVIg = intravenous immunoglobulin, IdeS = gG-degrading enzyme of Streptococcus pyogenes, FcRn = neonatal Fc receptor, N.A = not available.

ラセボ群において主要評価項目の4週時点のGBS disability scoreはSID群4(4~5)、プラセボ群4(4~5)と差はみられなかった(調整オッズ比1.4)。一方で、最初の30日間における重篤な有害事象はSID群で多く(SID群35%、プラセボ群16%)、その内訳として血栓・塞栓症が多くみられていた。本試験はmEGOSで6点以上の患者(患者の60%以上が半年後に独歩不能と予測される)のみを対象とした試験とはなるが、4週時点および副次評価項目の半年時点においてもSIDの有効性が否定された結果となった。また、SID群における有害事象の血栓・塞栓症については2回目のIVIg投与が1週間後とやや早いタイミングであった点が関係している可能性がある。

一方、GBSでは剖検例の検討や動物モデルの解析によって活性化補体が神経障害機序に関わっていることが示されており^{7)~9)}、GBSの新規治療薬候補として補体を標的とした分子標的薬が注目されている。GQ1b抗体の腹腔内投与による呼吸筋麻痺のマウス動物モデルでは、補体C5モノクローナル抗体のeculizumabの投与によって神経終末における膜侵襲複合体の沈着と障害を防ぎ、呼吸筋麻痺を抑制することが報告されている¹⁰⁾。2015年から本邦の13施設で行われたeculizumabの第II相試験(JET-GBS study)では、IVIgにeculizumabまたはプラセボを併用するもので、主要評価項目として4週時点におけるGBS disability score 2以下(独歩可能)の患者の割合が設定された。4週時点におけるGBS disability score 2以下(独歩可能)の患者の割合はeculizumab群で61%、プラセボ群で45%とeculizumab群で高かったが有効性を検出できなかった。しかしながら、副次評価項目である24週時点でGBS disability score 1以下(走行可能)の患者の割合においてeculizumab群で74%であったのに対してプラセボ群では18%とeculizumab群で有意に高い結果であった¹¹⁾。この試験の結果をもって、2021年2月から本邦においてeculizumabの第III相試験が実施された。本試験では主要評価項目として24週の間で最初にGBS disability scoreが1以下(走行可能)に到達するまでの期間となっている。本試験は2022年に既に完遂しており、2023年の日本神経学会学術大会において有効性が示されなかったことが発表されている¹²⁾。また、C5リサイクリング抗体であるcrovalimabに

よる試験も計画されていたが開始前に中止となっている。一方、補体C1qに対するモノクローナル抗体はGQ1b抗体を用いた呼吸筋麻痺のマウス動物モデルなどにおいてeculizumabと同様の有効性が確認されており¹³⁾、2020年からバングラディッシュとフィリピンにおいてC1qに対するモノクローナル抗体(ANX005)による第III相のプラセボ対照のRCTが開始となっている。

その他の新規治療薬候補として、A群溶血性レンサ球菌が産生する酵素のIgG-degrading enzyme of Streptococcus pyogenes (IdeS)がある。IdeSは免疫グロブリンをFabとFc部分とに切断するため、Fc部分に結合する補体の活性化を抑制する効果が期待できる。ELISAによる*in vitro*の実験系では、あらかじめガングリオシド抗体が陽性の患者血清にIdeSを混合してガングリオシドを固相化したELISAプレートに添加すると補体の沈着が抑制されている¹⁴⁾。また、軸索障害型GBSの動物モデルを用いた*in vivo*の研究においても、IdeSを投与するとランビエ絞輪部のNav channelの破壊や補体の沈着を抑制して軸索変性が軽減している¹⁵⁾。これらの結果から、オランダ、フランス、英国を中心に2019年から第II相試験が実施されており現在は既に新規の登録が終了している。また、現在米国において胎児性Fc受容体(FcRn)を阻害するefgartigimodの医師主導の第II相試験が計画されている。EfgartigimodはFcRnを阻害することによってIgGのリサイクルを抑制する作用があるため、ガングリオシド抗体が病因となるGBSへの有効性が期待される(Table 1)。

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

CIDPは2ヶ月以上の慢性進行性の脱髄性ニューロパチーであり四肢の運動感覚障害をきたす。左右対称性で近位筋と遠位筋の両方が障害されるtypical CIDPが半数以上を占めているがいくつかの亜型が存在する。2021年のEuropean Academy of Neurology (EAN)とPeripheral Nerve Society (PNS)によるCIDP診療ガイドラインの改訂において、CIDPはtypical CIDPとCIDP variantに大別されており、CIDP variantにはdistal CIDP, multifocal/focal CIDP, motor CIDP, sensory CIDPが含ま

Table 2 Recent and future clinical trials in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

Treatments	Targets	ClinicalTrials.gov Identifier	Recruitment Status
NPB-01 (IVIg)	N.A	NCT01824251	Completed
Fingolimod	N.A	NCT01625182	Completed
Hizentra (SCIg)	N.A	NCT01545076	Completed
HSCT	N.A	NCT00278629	Completed
IVIg + methylprednisolone	N.A	N.A	Recruiting
Alemtuzumab	CD52	NCT01757574	Withdrawn
Rituximab	CD20	NCT03864185	Completed
Rituximab	CD20	NCT04480450	Not yet recruiting
Rozanolixizumab	FcRn	NCT03861481	Completed
Efgartigimod	FcRn	NCT04280718	Recruiting
TAK-771 (SCIg)	N.A	NCT05084053	Recruiting
SAR445088	C1s	NCT 04658472	Recruiting

IVIg = intravenous immunoglobulin, SCIg = subcutaneous immunoglobulin, HSCT = hematopoietic stem cell transplantation, FcRn = neonatal Fc receptor, N.A = not available.

れている¹⁶⁾。CIDPの標準的治療として副腎皮質ステロイド、IVIg、PPのいずれの有効性も確立しているが、臨床病型によって各治療の反応性が異なることが知られており、CIDPはheterogeneousな病態を包括した疾患概念と考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。CIDPでは前述の寛解導入療法以外に再発・進行を抑制する維持療法があり、維持療法としては3週間隔の免疫グロブリンの静脈投与 (IVIg) または週1回の皮下投与 (subcutaneous immunoglobulin, 以下SCIgと略記) の有効性が証明されている¹⁹⁾²⁰⁾。また、IVIgは副腎皮質ステロイドより認容性が優れているが、治療の終了から再発までの期間はステロイドパルス療法よりIVIgの方が短いことが報告されている²¹⁾²²⁾。そこで、それらの利点を組み合わせた治療としてIVIgとステロイドパルス療法を併用するRCT (OPTIC study) が行われている²³⁾。

一方でCIDPにおいて多発性硬化症の治療薬についても検討されたが、fingolimodのRCTでは有効性がみられず²⁴⁾、リンパ球に発現するCD52に対するモノクローナル抗体であるalemtuzumabの試験も中止となっている。

CIDPにおける新たな治療として、自家造血幹細胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, 以下HSCTと略記) が試みられている。副腎皮質ステロイド、IVIgもしくはPPのうち少なくとも二つの治療に抵抗性または依存性の66例のCIDP患者にHSCTが行われ、平均4.5年間 (2~5年間) のフォローアップがされた。その期間において約80%の患者が免疫治療なしで過ごすことができおり、独歩可能な患者の割合は33%から80%以上に増加した。また、握力の増加と神経伝導検査 (nerve conduction study, 以下NCSと略記) における伝導速度と複合筋活動電位の改善もみられており、完治を目指すことが可能な治療となる可能性がある²⁵⁾。

CIDPの病態には液性免疫と細胞性免疫の両方が関わってい

ると考えられているが、大部分の症例において自己抗体は未だ同定されていない。FcRnを標的としたIgG4型モノクローナル抗体のrozanolixizumabの第II相試験がCIDPで行われ、さらにヒトIgG1型のFcフラグメント製剤であるefgartigimodの第III相試験が進行中である。FcRn阻害薬はIgG型自己抗体が関わっている病態に有効である可能性があり、本邦では全身型重症筋無力症において既に承認されている。FcRn阻害薬の有効性が示された場合、CIDPの病態には未知のIgG型自己抗体が関わっていることを示唆することになるため、これらの試験の結果はCIDPの病態解明という点においても非常に興味深く今後の報告が期待される。

また、CIDPにおける脱髄はマクロファージによる貪食が中心であるが、末梢神経病理では髄鞘に補体の沈着がみられることがあり、終末補体の活性化がCIDP患者でみられることが報告されている²⁶⁾²⁷⁾。そのため、CIDPにおける補体を標的とした新規治療開発として、補体C1sに対するモノクローナル抗体であるSAR445088のオープンラベル第II相試験が欧米を中心に現在実施されている²⁸⁾ (Table 2)。

自己免疫性ノドパチー

自己免疫性ノドパチー (autoimmune nodopathies, 以下ANと略記) は2021年のEAN/PNSのCIDP診療ガイドライン改訂においてCIDPから独立した比較的新しい疾患概念であり、主に末梢神経の傍絞輪部に局在する蛋白に対するIgG4抗体が陽性となる疾患群を指す¹⁶⁾。標的蛋白として、髄鞘形成細胞側から発現するneurofascin 155 (NF155)、軸索側から発現するcontactin 1 (CNTN1) とcontactin-associated protein 1 (CASPR1) などが知られている。ANはこれまではCIDPに包括されていたため、CIDPの標準的治療であるIVIg、PP、副腎皮質ステロイ

Table 3 Recent clinical trials in multifocal motor neuropathy.

Treatments	Targets	ClinicalTrials.gov Identifier	Recruitment Status
NPB-01 (IVIg)	N.A	NCT01827072	Completed
Hyqvia (IVIg)	N.A	NCT 02556437	Completed
TAK-771 (SCIg)	N.A	NCT05084053	Recruiting
ARGX-117	C2	NCT05225675	Recruiting

IVIg = intravenous immunoglobulin, SClg = subcutaneous immunoglobulin, N.A = not available.

ドによる治療が行われてきたが、IVIg に抵抗性である症例が多いことが各抗体陽性例に共通する特徴の一つと言える²⁹⁾。

AN は治療抵抗例が多いが、これまでに CD20 のモノクローナル抗体である rituximab による治療によって難治性の振戦を含めた臨床症状の改善と抗体価の低下が得えられた症例が海外を中心に多数報告されている³⁰⁾。AN の有病率は CIDP の約 10% 程度と推定されるため、AN のみを対象とした大規模な臨床試験を行うことは難しいと考えられる。しかしながら、名古屋大学を中心とした本邦 4 施設において AN を含めた難治性 CIDP に対する rituximab の第 II 相試験 (RECIPE) が実施された。RECIPE 試験では AN は 15 例の登録を目標としており、2:1 に割り付けして rituximab またはプラセボが投与される³¹⁾。現時点で本試験は AN (IgG4 自己抗体陽性 CIDP) を対象とした唯一の臨床試験である。既に試験は完遂してその結果が期待されているが、2022 年の PNS annual meeting において、治療開始 26, 38, 52 週後のいずれかの時点で調整 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score が 1 以上改善した患者の割合が rituximab 群で 66.7%、プラセボ群で 20% であったことが発表されている³²⁾。

多巣性運動ニューロパチー

MMN は緩徐進行性の非対称性の上肢優位の運動障害を呈し、NCS での伝導ブロックを特徴とする³³⁾。MMN の治療は複数の RCT において唯一 IVIg の有効性が証明されているが³⁴⁾、副腎皮質ステロイドは増悪する症例が報告されているため通常使用しない³⁵⁾。また PP に関して有効性は示されていない。MMN では IVIg で改善が得られた後に再増悪や緩徐進行をみとめることがあるが、MMN の進行抑制に 3 週間隔の IVIg が有効であることが示されており本邦で使用可能となっている³⁶⁾。一方、同様の慢性免疫介在性ニューロパチーである CIDP では在宅治療が可能となる SClg が維持療法として本邦で承認されているが MMN では承認されておらず使用することができない。海外からは MMN においても SClg が有効であるとの報告が散見されており^{37)~39)}、現在 MMN における SClg の第 III 相試験が本邦で実施されている。

MMN における自己抗体として約半数の患者でグングリオシド GM1 に対する IgM 抗体が検出されるが、その病的意義はまだ十分に解明されていない。しかしながら、これまでに IgM GM1 抗体が補体を活性化させることが示唆されており⁴⁰⁾⁴¹⁾、さらに補体の活性化が重症度と相関するとの報告がある⁴²⁾。また、

iPS 細胞から分化させた運動ニューロンを用いた実験系において、IgM 抗体が運動ニューロンの GM1 に結合して補体を活性化することが示されている⁴³⁾。この iPS 細胞由来の運動ニューロンを用いた解析において、運動ニューロンには補体受容体と補体調節因子である CD59 が発現していることが示されており、さらに補体 C2 抗体の ARGX-117 によって補体活性化が抑制されることが報告されている⁴⁴⁾。この結果によって、現在 MMN では ARGX-117 の第 II 相試験が欧米で進行中である (Table 3)。

MAG 抗体関連ニューロパチー

IgM M 蛋白を伴うニューロパチーでは約半数で MAG に対する IgM 抗体がみられ、本抗体陽性例は MAG 抗体関連ニューロパチーと呼ばれる。MAG 抗体関連ニューロパチーは緩徐進行性の深部感覚障害優位の感覚運動障害を呈する。CIDP の標準的治療に準じて副腎皮質ステロイド、IVIg、PP が施行されることがあるが、一般的に難治性であり確立した治療法はまだない⁴⁵⁾。海外を中心に CD20 抗体の rituximab が有効であった症例が多数報告されており、これまでに二つの RCT が行われている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。これらの RCT では主要評価項目において有効性を示せなかったが、10 m 歩行時間では改善がみられており有効である可能性が残る。現在フランスにおいて、rituximab の反応性が良好と推定される MAG 抗体関連ニューロパチー患者 (発症 2 年以内、MAG 抗体力価が 10,000 BTU 以上) を対象とした rituximab の第 III 相試験 (THERAMAG : NCT05136976) が計画されている。

原発性マクログロブリン血症や IgM 型の意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症の患者において MYD88^{L265P} の変異が高率にみられることが知られている⁴⁸⁾。一方、MAG 抗体関連ニューロパチー患者においても MYD88^{L265P} 変異が 60% 以上でみられており⁴⁹⁾⁵⁰⁾、ブルトン型チロシンリン酸化酵素 (Bruton's tyrosine kinase, 以下 BTK と略記) 阻害薬などの新規の分子標的薬を投与した MYD88^{L265P} 変異のあった MAG 抗体関連ニューロパチー患者 11 例中 9 例で神経症状の改善がみられている⁵⁰⁾。MYD88^{L265P} 変異を伴う MAG 抗体関連ニューロパチー患者では rituximab に抵抗性であっても BTK 阻害薬が治療選択肢の一つとなる可能性があり、今後の報告の蓄積が期待される。

また、病原に特異的に作用する新規治療として MAG が有する HNK-1 エピトープを模倣した合成糖鎖ポリマーである PPSGG を投与することによってマウス動物モデルにおいて MAG 抗体価の減少がみられている⁵¹⁾。さらに、霊長類の坐骨神経においても PPSGG が髄鞘への MAG 抗体の結合を阻害した

Treatments	Targets	ClinicalTrials.gov Identifier	Recruitment Status
Rituximab	CD20	NCT00259974	Completed
Rituximab or Acalabrutinib	CD20 or BTK	NCT05065554	Recruiting
Rituximab	CD20	NCT05136976	Not yet recruiting
Lenalidomide	Cereblon	NCT03701711	Active, not recruiting
PPSGG	MAG antibody	NCT04568174	Terminated

MAG = myelin associated glycoprotein.

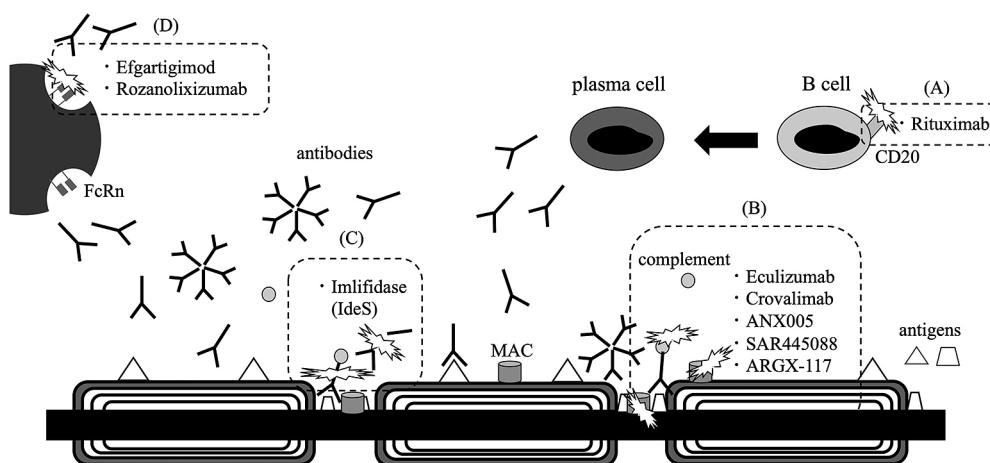


Fig. 1 Possible novel therapeutic targets and treatments in immune-mediated neuropathies.

(A) CD20 antibodies deplete B cells and inhibit antibody production. (B) Complement antibodies inhibit activation of complement. (C) IdeS cleaves IgG antibodies and inhibits activation of complement and ADCC. (D) FcRn inhibitors reduce IgG antibodies by inhibition of recycling of them. IdeS = IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes*, FcRn = neonatal Fc receptor, MAC = membrane attack complex, ADCC = antibody dependent cellular cytotoxicity.

ことが示されている⁵²⁾。これらの結果により、欧州においてPPSGG (PN-1007) の第I相試験が行われていたが現在は中止となっている (Table 4)。今後、様々な免疫性神経疾患においてこのように病原に特異的に作用して神経障害を抑制するような治療薬の開発がみられるようになる可能性がある。

おわりに

免疫介在性ニューロパチーにおける治療として、長らく副腎皮質ステロイド、IVIg、PPが行われてきた。CIDPにおいてSCIgの承認によって患者が在宅で自己注射可能となった点については本邦における近年の治療の進展といえる。しかしながら、MMNにおいてSCIgはまだ未承認であり、GBS、CIDP、MMNでは現在承認されている治療を行っても治療抵抗例が少なからず存在する。また、自己免疫性ノドパチーは治療抵抗例が多く、MAG抗体関連ニューロパチーは難治性で未だに確立した治療が無い。これらの問題を打開するべく様々な試験が進行中であるが、急性および慢性の免疫介在性ニューロパチーは希少疾患であるため患者数が少なく新規治療薬開発がスムーズにいかない点が課題と言える。今後、免疫介在性ニューロパチーの新

規治療薬候補となるB細胞および補体を標的とした抗体製剤やFcRn阻害薬の有効性が示され (Fig. 1)、本邦において難治例の診療のための治療選択肢が広がることを期待したい。

文 献

- 1) Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021;397:1214-1228.
- 2) Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD001798.
- 3) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD002063.
- 4) Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83: 711-718.
- 5) Verboon C, Doets AY, Galassi G, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2019;93:e59-e76.
- 6) Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, et al. Second intravenous

- immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021;20:275-283.
- 7) Hafer-Macko C, Hsieh ST, Li CY, et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol* 1996;40:635-644.
 - 8) Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996;39:625-635.
 - 9) Susuki K, Yuki N, Schafer DP, et al. Dysfunction of nodes of Ranvier: a mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol* 2012;233:534-542.
 - 10) Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain* 2008;131:1197-1208.
 - 11) Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2018;17:519-529.
 - 12) 桑原 聡, 三澤 園子, 石田 裕一ら. Efficacy and Safety of Eculizumab in a Phase 3 Trial in Guillain-Barré Syndrome. 第 64 回日本神経学会学術大会抄録集 Pe-012-1 (会議録). 千葉, 2023.
 - 13) McGonigal R, Cunningham ME, Yao D, et al. C1q-targeted inhibition of the classical complement pathway prevents injury in a novel mouse model of acute motor axonal neuropathy. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4:23.
 - 14) Takahashi R, Yuki N. Streptococcal IdeS: therapeutic potential for Guillain-Barré syndrome. *Sci Rep* 2015;5:10809.
 - 15) Wang Y, Shi Q, Lv H, et al. IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) prevents disease progression and facilitates improvement in a rabbit model of Guillain-Barré syndrome. *Exp Neurol* 2017;291:134-140.
 - 16) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol* 2021;28:3556-3583.
 - 17) Kuwabara S, Iose S, Mori M, et al. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1054-1059.
 - 18) Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:125-132.
 - 19) Hughes RA, Donofrio P, Brill V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-144.
 - 20) van Schaik IN, Brill V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018;17:35-46.
 - 21) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:493-502.
 - 22) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:729-734.
 - 23) Bus SRM, Zambreau L, Abbas A, et al. Intravenous immunoglobulin and intravenous methylprednisolone as optimal induction treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: protocol of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (OPTIC). *Trials* 2021;22:155.
 - 24) Hughes R, Dalakas MC, Merkies I, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2018;17:689-698.
 - 25) Burt RK, Balabanov R, Tavee J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 2020;267:3378-3391.
 - 26) Koike H, Ikeda S, Fukami Y, et al. Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibodies. *J Neurol Sci* 2020;408:116509.
 - 27) Quast I, Keller CW, Hiepe F, et al. Terminal complement activation is increased and associated with disease severity in CIDP. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:730-735.
 - 28) Querol L, Lewis RA, Hartung HP, et al. An innovative phase 2 proof-of-concept trial design to evaluate SAR445088, a monoclonal antibody targeting complement C1s in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2023;28:276-285.
 - 29) Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* 2017;13:533-547.
 - 30) Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e149.
 - 31) Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, et al. Efficacy and safety of rituximab in refractory CIDP with or without IgG4 autoantibodies (RECIPE): protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *JMIR Res Protoc* 2020;9:e17117.
 - 32) Iijima M, Shimizu S, Fukami Y, et al. RECIPE: A PHASE II randomized controlled trial of rituximab for refractory CIDP with IgG4 autoantibodies. *J Peripher Nerv Syst* 2022;27 Suppl 3:S164-S165.
 - 33) Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:140-148.
 - 34) Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH, et al. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1:CD004429.
 - 35) Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH. Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997;48:1135.
 - 36) Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: a multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. *J Peripher Nerv Syst* 2018;23:115-119.

- 37) Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010;75:1377-1380.
- 38) Cocito D, Merola A, Peci E, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol* 2014;261:2159-2164.
- 39) Katzberg HD, Rasutis V, Bril V. Subcutaneous immunoglobulin for treatment of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2016;54:856-863.
- 40) Yuki N, Watanabe H, Nakajima T, et al. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:87-91.
- 41) Piepers S, Jansen MD, Cats EA, et al. IVIg inhibits classical pathway activity and anti-GM1 IgM-mediated complement deposition in MMN. *J Neuroimmunol* 2010;229:256-262.
- 42) Vlam L, Cats EA, Harschnitz O, et al. Complement activity is associated with disease severity in multifocal motor neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e119.
- 43) Harschnitz O, van den Berg LH, Johansen LE, et al. Autoantibody pathogenicity in a multifocal motor neuropathy induced pluripotent stem cell-derived model. *Ann Neurol* 2016;80:71-88.
- 44) Budding K, Johansen LE, Van de Walle I, et al. Anti-C2 antibody ARGX-117 inhibits complement in a disease model for multifocal motor neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;9:e1107.
- 45) Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: from biology to clinical management. *J Neuroimmunol* 2021;361:577725.
- 46) Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65:286-293.
- 47) Léger JM, Viala K, Nicolas G, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2013;80:2217-2225.
- 48) Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826-833.
- 49) Vos JM, Notermans NC, D'Sa S, et al. High prevalence of the *MYD88 L265P* mutation in IgM anti-MAG paraprotein-associated peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1007-1009.
- 50) Castellani F, Visentin A, Schirinzi E, et al. Mutational profile in 75 patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy: clinical and hematologic therapy response and hints on new therapeutic targets. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200122.
- 51) Herrendorff R, Hänggi P, Pfister H, et al. Selective in vivo removal of pathogenic anti-MAG autoantibodies, an antigen-specific treatment option for anti-MAG neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E3689-E3698.
- 52) Aliu B, Demeestere D, Seydoux E, et al. Selective inhibition of anti-MAG IgM autoantibody binding to myelin by an antigen-specific glycopolymer. *J Neurochem* 2020;154:486-501.

COI : 著者に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

***Corresponding author** : 桑原基

近畿大学医学部脳神経内科 (〒 589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2)

Prospect of novel therapies in immune-mediated neuropathies

Motoi Kuwahara, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine

Abstract: The efficacy of immunotherapies such as steroids, plasmapheresis, and intravenous immunoglobulin have been proven in various immune-mediated neuropathies. However, these treatments sometimes lack the efficacy in a part of patients with the immune-mediated neuropathies. In addition, anti-myelin associated glycoprotein (MAG) neuropathy is usually refractory to the treatments. Recently, novel therapies targeting a molecule which are associated with pathogenesis of immune-mediated diseases, have been developed. These molecularly targeted therapies are notable in immune-mediated neuropathies as novel drug candidates. In the present article, current treatments and future prospect of novel therapies in immune-mediated neuropathies will be reviewed.

Key words: novel therapies, Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, multifocal motor neuropathy, anti-MAG neuropathy

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:1-7

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001888